Białystok, 7.04.2021r.

Dr hab. n. med. Anna Witkowska
Zakład Biotechnologii Żywności
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Emilii Kałędkiewicz
na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
pt. „Sposób żywienia i stan odżywienia a ryzyko raka piersi"
wykonanej pod kierunkiem Dr hab. n. zdr. Doroty Szostak-Węgierek
i przedłożonej Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w krajach wysoko rozwiniętych, w tym w Polsce, na którego występowanie mają wpływ zarówno czynniki modyfikowalne jak i niemodyfikowalne. Spośród czynników ryzyka związanych ze stylem życia należy wymienić m.in. nadmierną konsumpcję alkoholu, zwiększoną zawartość tkanki tłuszczowej w ciele, nadmiar tłuszczu w diecie czy niską aktywność fizyczną. Wiele dotychczasowych badań skupia się na profilaktyce pierwotnej raka piersi, natomiast mało zbadanym zagadnieniem jest profilaktyka wtórna tego nowotworu. Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki, a także z uwagi na tendencję do wznowy u części pacjentek uważam wybór tematu rozprawy doktorskiej za trafny i niezmiernie aktualny.

Rozprawa doktorska mgr Emilii Kałędkiewicz została przygotowana na podstawie cyklu trzech spójnych tematycznie artykułów oryginalnych opublikowanych w latach 2018-2020 w czasopismach takich jak Roczniki PZH (2 prace) i Journal of Multidisciplinary Healthcare (1 praca), o łącznej punktacji MNiSW 104 i wskaźniku oddziaływania (impact factor) w przypadku publikacji z 2020 roku wynoszącym 1,913. We wszystkich tych pracach Doktorantka jest pierwszym autorem oraz autorem odpowiedzialnym za korespondencję z czasopismem (corresponding author). Według oświadczeń załączonych do pracy i podpisanych przez współautorów, wkład własny mgr Emilii Kałędkiewicz wynosił 80% w przypadku pierwszej i drugiej publikacji cyklu oraz 60% w przypadku publikacji trzeciej. Na podstawie przedstawionej dokumentacji należy stwierdzić, że indywidualny wkład Doktorantki w przygotowanie cyklu publikacji był wiodący.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska liczy 108 stron i obejmuje pięć rozdziałów takich jak: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Omówienie wyników publikacji stanowiących pracę doktorską i Wnioski. Do innych elementów rozprawy należą w kolejności: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i streszczenie w języku angielskim, piśmiennictwo, Aneks, kwestionariusz ankiety, załączone publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej oraz oświadczenia współautorów publikacji o wkładzie własnym. Taki układ pracy uważam za jasny i czytelny.

Wstęp został przedstawiony syntetycznie na siedmiu stronach. Doktorantka omawia w nim czynniki ryzyka o udowodnionym wpływie na rozwój raka piersi takie jak: nadmierne spożycie alkoholu, otłuszczenie ciała, przyrost masy ciała w okresie dorosłości oraz wysoki wzrost, jak również czynniki o prawdopodobnym działaniu zmniejszającym to ryzyko takie jak: odpowiednia aktywność fizyczna, a także prawidłowa masa ciała w okresie wczesnej dorosłości i karmienie piersią. Do innych zagadnień poruszanych we Wstępie należą: bieżące „Zalecenia światowych ośrodków badawczych" dotyczące stylu życia, a także „Otyłość i ocena składu ciała" oraz „Sarkopenia i otyłość sarkopeniczna". Zagadnienia przedstawione we Wstępie dobrze korespondują z częścią badawczą pracy i stanowią do niej jasne i czytelne nawiązanie. W tej części pracy Doktorantka przytacza blisko 50 pozycji piśmiennictwa, które w większości pochodzą z ostatnich dziesięciu lat. Kilka pozycji wymaga aktualizacji ze względu na nowsze prace, które ukazały się ciągu ostatnich lat. Uwaga ta dotyczy zwłaszcza przeglądu piśmiennictwa z 2001 roku i z 2006 roku zamieszczonego na stronie 14. Ogólnie stwierdzam, że Doktorantka we Wstępie przeanalizowała dużą liczbę badań, które następnie rzeczowo omówiła, co świadczy o Jej dużej wiedzy i umiejętności dokonania wyboru tych zagadnień, które bezpośrednio wiążą się z częścią badawczą pracy.

Założenia i cel pracy zostały przedstawione w sposób syntetyczny. Jak słusznie zauważa Doktorantka większość badań skupia się na pierwotnych zachorowaniach na raka piersi, a zdecydowanie mniej dotyczy związków czynników takich jak skład diety, aktywność fizyczna i masa ciała z nawrotami choroby i kilkuletnią przeżywalnością pacjentek. Głównym celem badawczym rozprawy była ocena sposobu żywienia i stanu odżywienia kobiet po przebytym raku piersi, zarówno tych bez wznowy w ciągu co najmniej 5 lat, jak i tych, które doświadczyły nawrotu raka piersi po podjętym wcześniej leczeniu. Cel główny realizowany był w oparciu o cele szczegółowe, do których należała ocena związku pomiędzy przestrzeganiem zaleceń profilaktycznych a ryzykiem wystąpienia raka piersi i jego wznowy, a także ocena częstości występowania otyłości sarkopenicznej wśród kobiet po menopauzie z rakiem sutka w wywiadzie. W celu pracy Autorka wskazuje publikacje cyklu, w których poruszone zostały poszczególne zagadnienia, co może nie jest zwyczajowo przyjęte, ale z drugiej strony porządkuje w pewien sposób informacje i ułatwia odbiór pracy. Podsumowując tę część pracy należy

zauważyć, że jest ona spójna i logiczna, świadcząc o umiejętności formułowania hipotez badawczych przez Doktorantkę.

W rozdziale 3. przedstawiona została metodyka badania w podziale na Materiał, Metody i Analizę statystyczną. Część „Materiał" dotyczy charakterystyki grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem kryteriów włączenia i wyłączenia z badań, sposobu rekrutacji do badań oraz pod względem liczebności. Należy wspomnieć, że w każdej spośród publikacji cyklu te liczebności różnią się nieco, a więc podanie ich w tej części pracy w rozbiciu na poszczególne publikacje Autorki jest jak najbardziej uzasadnione. Uważam, że zarówno liczebność grupy badanej, jak i grupy kontrolnej jest wystarczająca z punktu widzenia analizy wyników i pozwala na sformułowanie wiarygodnych wniosków. Z kolei do metod, którymi posłużyła się Doktorantka, należały: metoda sondażu diagnostycznego, metody antropometryczne, metoda analizy składu ciała za pomocą impedancji bioelektrycznej i metoda dynamometryczna do oceny siły uścisku ręki. W celu uzyskania danych demograficznych, zbadania nawyków żywieniowych i stosowania suplementacji oraz oceny aktywności fizycznej zastosowano autorski kwestionariusz ankiety. Konstrukcja tego kwestionariusza i zawartych w nim elementów nie budzi zastrzeżeń. W części metodologicznej pracy Autorka podaje też zalecenia Światowego Funduszu Badań nad Rakiem oraz Amerykańskiego Instytutu Badań nad Rakiem (WCRF/AICR), którymi posłużyła się w ocenie stylu życia kobiet badanych i kobiet z grupy kontrolnej. Zamieszcza też różne kryteria i punkty odcięcia, które wykorzystała w diagnostyce sarkopenii. Ogólnie dobór metod badawczych i ich wykorzystanie do realizacji badań własnych, a także dobór testów statystycznych, jest zasadny i wskazuje na dobre przygotowanie Doktorantki pod względem metodologicznym.

W kolejnej części pracy Doktorantka podaje wyniki zamieszczone w poszczególnych publikacjach składających się na rozprawę doktorską i omawia je. Robi to w kolejności chronologicznej, zgodnie z datą opublikowania. Opisy kolejnych publikacji wzbogacone zostały o tabele pochodzące z prac oryginalnych Autorki. Pierwsza publikacja z 2018 roku dotyczy sposobu żywienia i stanu odżywienia kobiet po przebytym raku piersi. Charakteryzując grupę badaną Autorka poczyniła zasadniczą obserwację, że kobiety ze wznową nowotworu były starsze niż kobiety bez wznowy oraz kobiety z grupy kontrolnej. Stwierdziła też, że istotnie częściej u kobiet ze wznową rak sutka był diagnozowany już w okresie menopauzalnym. Obserwowana masa ciała była istotnie wyższa wśród kobiet ze wznową w stosunku do pozostałych grup, aczkolwiek zarówno kobiety ze wznową jak i bez wznowy charakteryzowały się częstszą dystrybucją tkanki tłuszczowej w obrębie brzucha w stosunku do kobiet z grupy kontrolnej. Analiza zwyczajów żywieniowych wśród kobiet ze wznową wskazuje na mniejsze spożycie warzyw, orzechów, migdałów i pestek, cennych z punktu widzenia profilaktyki

choroby nowotworowej. Z drugiej strony kobiety te częściej w porównaniu z grupą bez wznowy i grupą kontrolną przyjmowały suplementy diety, a szczególnie suplementy wapnia i witaminy D, co nie dziwi zważywszy na starszy wiek kobiet i przebytą wtórną postać choroby nowotworowej, które to czynniki wpływają na potencjalnie wyższe ryzyko zagrożenia osteoporozą. Zastanawiające jest natomiast dużo wyższe spożycie produktów pochodzenia zwierzęcego wśród kobiet z historią raka sutka w stosunku do grupy kontrolnej. Jestem ciekawa, które czynniki demograficzne i antropometryczne według Doktorantki mogły wpłynąć na uzyskane wyniki? Warto zastanowić się nad tą kwestią w kontekście ewentualnej edukacji żywieniowej adresowanej do kobiet z rakiem piersi. Kolejne interesujące spostrzeżenie poczynione przez mgr Kałędkiewicz dotyczy modyfikacji nawyków żywieniowych po rozpoznaniu raka piersi. Stwierdziła Ona, że ponad ¾ kobiet bez wznowy raka piersi oraz zaledwie 42% kobiet ze wznową dokonało korzystnej modyfikacji diety, polegającej głównie na zwiększeniu spożycia warzyw i owoców. Wyniki swoich badań mgr Kałędkiewicz poddała wnikliwej dyskusji w odniesieniu do wytycznych WCRF/AICR oraz w odniesieniu do wyników badań innych autorów, zdając sobie jednocześnie sprawę z pewnych ograniczeń metodologicznych. Dotyczy to na przykład większej masy ciała i jednocześnie większej agresywności raka piersi wśród badanych kobiet. Według Doktorantki z jednej strony nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie tej z okolicy brzusznej, może wiązać się z powstawaniem wznowy, ale z drugiej strony nie można wykluczyć, że duży przyrost brzusznej tkanki tłuszczowej nastąpił już po rozpoznaniu choroby. Te i inne spostrzeżenia świadczą o umiejętności krytycznego rozumowania i formułowania na ich podstawie właściwych wniosków. Drobne moje uwagi dotyczą braku odnośników do piśmiennictwa na str. 31, w miejscu w którym Autorka powołuje się na wyniki badań dotyczące ryzyka nowotworów w kontekście spożycia zielonej herbaty.

Druga publikacja cyklu poświęcona jest badaniu nawyków żywieniowych i stylu życia kobiet po przebytym raku piersi w odniesieniu do zaleceń WCRF/AICR. Doktorantka stwierdziła wiele nieprawidłowości w przestrzeganiu powyższych zaleceń zarówno wśród kobiet bez wznowy jak i kobiet ze wznową. Ogólnie kobiety z historią raka piersi charakteryzowały się niższą aktywnością fizyczną, mniejszym spożyciem warzyw i owoców, częstszym spożyciem czerwonego mięsa i napojów słodzonych, a także częstszym dodawaniem soli do potraw, co ogólnie przełożyło się na znacząco niższą ocenę punktową w odniesieniu do zaleceń WCRF/AICR w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo ocenie została poddana zgodność nawyków żywieniowych i stylu życia z zaleceniami WCRF/AICR wśród tych kobiet, które zadeklarowały brak zmian w sposobie żywienia po zachorowaniu na raka piersi. Autorka zauważyła, że niezależnie od tego czy wśród kobiet po przebytym raku piersi występowała wznowa czy nie, charakteryzowały się one gorszą realizacją zaleceń w porównaniu z grupą kobiet zdrowych. Przy czym kobiety ze wznową, w odróżnieniu od

kobiet bez wznowy, były mniej aktywne fizycznie oraz większy ich odsetek spożywał napoje słodzone, czerwone mięso i wędliny, a także rzadziej przestrzegał odpowiednio długiego okresu karmienia piersią. W dyskusji tych wyników Autorka odnosi się do wszystkich wymienionych wyników cytując zarówno najnowsze badania kohortowe i kliniczno-kontrolne oraz metaanalizy, jak i przytaczając potencjalne mechanizmy działania antynowotworowego lub kancerogennego wymienionych grup produktów żywnościowych. Można by było konsekwentnie do omawianych aspektów przytoczyć również mechanizmy takiego działania w odniesieniu do aktywności fizycznej. Ogólnie dyskusja wyników dowodzi dobrej znajomości tematu wykazywanej przez Doktorantkę i świadczy o umiejętności krytycznej analizy piśmiennictwa. Moje zastrzeżenie do strony redakcyjnej tej części pracy dotyczy nieprawidłowej liczby badanych kobiet, podawanej w tabeli 10. Autorka powinna podać w tym miejscu liczbę kobiet, które deklarowały brak zmian w sposobie żywienia.

Publikacja III cyklu dotyczy występowania otyłości sarkopenicznej wśród kobiet po menopauzie z historią raka piersi w wywiadzie. Jak słusznie zakłada Doktorantka u pacjentów z chorobą nowotworową istnieją różne czynniki predysponujące do występowania sarkopenii, do których należą czynniki związane z przebiegiem choroby, leczeniem, a także zmniejszoną aktywnością fizyczną wynikającą ze zmęczenia, czy utratą apetytu. Jednocześnie w przebiegu niektórych nowotworów obserwuje się przyrost tkanki tłuszczowej. Dlatego zasadna jest diagnostyka pacjentów z nadmierną masą ciała pod kątem otyłości sarkopenicznej w celu planowania odpowiedniej opieki onkologicznej, w tym interwencji dietetycznej. Autorka przyjmując różne kryteria metodologiczne po raz pierwszy opisała diagnostykę otyłości sarkopenicznej wśród kobiet po przebytym raku piersi, co jest znaczącym osiągnięciem naukowym i wskazuje na prekursorski kierunek prowadzonych przez Nią badań. W analizie zebranych wyników uwzględniono dużą liczbę, bo aż 27 par kombinacji kryteriów diagnostycznych otyłości z kryteriami rozpoznania sarkopenii. Doktorantka nie stwierdziła znamiennych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania otyłości sarkopenicznej w poszczególnych grupach badanych i pomiędzy grupami badanymi a grupą kontrolną. Pomimo to zwróciła uwagę na fakt, że najwyższe odsetki kobiet z rozpoznaną otyłością sarkopeniczną w każdej spośród badanych grup zostały stwierdzone przy zastosowaniu wartości odsetka masy tkanki tłuszczowej w organizmie >38% i przy pomocy wartości wskaźnika SMI, niezależnie od przyjętego punktu odcięcia. Przy zastosowaniu innych kryteriów rozpoznawania otyłości w kombinacji z wartością wskaźnika SMI, otrzymano podobne wyniki w każdej analizowanej grupie. Dlatego też Doktorantka stwierdziła, że wskaźnik ten chroni przed niedoszacowaniem występowania sarkopenii u osób z ponadnormatywną masą ciała. Jednocześnie na podstawie wyników badań własnych mgr Kałędkiewicz stwierdza, że diagnozując otyłość sarkopeniczną warto jest wykorzystywać kilka wskaźników, ponieważ u ludzi starszych pomimo braku zmian masy ciała wzrasta ilość tkanki

tłuszczowej kosztem tkanki mięśniowej. Wyniki badań własnych Doktorantka w umiejętny sposób poddała dyskusji wykorzystując aktualne doniesienia naukowe.

Podsumowując tę część rozprawy doktorskiej uważam, że cykl prac przedstawiony przez mgr Emilię Kałędkiewicz jest tematycznie spójny, a każda spośród publikacji stanowi interesujący wkład do badań nad sposobem odżywiania i stanem odżywienia w kontekście ryzyka raka piersi.

Całość cyklu publikacyjnego podsumowana została dziesięcioma wnioskami, spośród których dziewięć posiada charakter poznawczy, a jeden, dotyczący wykrywalności otyłości sarkopenicznej przy pomocy wskaźnika SMI (wniosek 9), posiada moim zdaniem charakter aplikacyjny. Wniosek drugi stanowi potwierdzenie wyników badań prowadzonych przez innych autorów w zakresie potencjalne korzystnego działania spożycia warzyw, owoców i orzechów w aspekcie ryzyka raka piersi. Z kolei wniosek piąty potwierdza korzyści płynące z przestrzegania zaleceń dotyczących stylu życia wydanych przez WCRF i AICR w zapobieganiu rakowi piersi. Ogólnie większość wniosków została sformułowana w sposób ostrożny, co wskazuje na świadomość Doktorantki w zakresie pewnych ograniczeń prowadzonych przez Nią badań. Wnioski w całości korespondują z celem pracy.

Bibliografia recenzowanej rozprawy doktorskiej liczy 109 pozycji. Znakomitą większość tych publikacji stanowią artykuły w języku angielskim, których zakres czasowy nie przekracza ostatnich dziesięciu lat. Z obowiązku recenzenta wspomnę, że trzy spośród przytaczanych publikacji nie są cytowane w pracy. Zdarzają się też drobne usterki dotyczące kolejności alfabetycznej poszczególnych publikacji. Pomimo to uważam, że dobór piśmiennictwa jest trafny i wskazuje na rozległą wiedzę Doktorantki w zakresie zagadnień poruszanych w rozprawie.

Reasumując, uważam że recenzowana rozprawa doktorska prezentuje wysoki poziom merytoryczny, wyróżnia się nowatorskim podejściem do prezentowanych zagadnień oraz posiada zarówno walory poznawcze jak i praktyczne. W związku z tym stwierdzam, że praca doktorska mgr Emilii Kałędkiewicz pt. „Sposób żywienia i stan odżywienia a ryzyko raka piersi" wykonanej pod kierunkiem Dr hab. Doroty Szostak-Węgierek spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Emilii Kałędkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Anna Witkowska